Zur Frage der Abhängigkeit der Erregbarkeit der Nerven vom Ionenmilieu.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

von

Chao Chi Fong
aus Shanghai.

Göttingen 1924.
Druck von Ernst Hofer, Göttingen.

Dissertation der medizinischen Fakultät
vorgelegt am 22. Oktober 1924.
Referent: Privatdozent Dr. Handovsky.
Korreferent: Geh. Med.-Rat Professor Jensen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Disposition.

I. Problemstellung und Methodik.

II. Untersuchungen über die Erregbarkeit der peripheren Nerven in Lösungen, die die physiologischen Serumsalze in physiologischen Konzentrationen, aber in unphysiologischen Mischungsvariationen enthalten.

III. Diskussion über den Antagonismus von K. u. Ca.

1. Als Spezialfall des allgemeinen kolloidchemischen und biologischen Antagonismus ein- und mehrwertiger Ionen.
2. Gibt es eine allgemeine *physiologische* Bedeutung der K- und Ca-ionen?
   a) Weitgehend ist der Parallelismus zwischen K- und Vagus- einerseits und Ca- und Sympathicuswirkung andererseits.
   b) Ca. u. K. rufen in den verschiedensten Zellen und Geweben biologisch verschiedene Wirkungen hervor, denen aber die gleichartige kolloidchemische Veränderung zugrunde zu liegen scheint.

IV. Untersuchungen über die Bedeutung dieses Antagonismus für die erregende und lähmende Wirkung *derselben* Substanz am selben Substrat.

V. Schlußsätze.

VI. Literaturangaben.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchung war, die Bedeutung der einzelnen physiologischen Ionen für die Erregbarkeit des peripheren Nerven zu untersuchen. Dazu wurden die Hüftnerven von Rana temporia als Untersuchungsmaterial gewählt. Eindeutige Versuche über diese Frage liegen in der Literatur nicht vor; Grützner, Mathews, Overton, Loeb haben Innenwirkungen auf den motorischen Nerven geprüft, aber nicht in physiologischen Konzentrationen. Höber hat Nerv und Muskel gleichzeitig wechselndem Ionenmilieu ausgesetzt. Ich habe nur die Umgebung des *Nerven* und zwar, wie gleich beschrieben wird, systematisch verändert. Meine Methodik war die übliche, wie sie von Handovsky und Zacharias beschrieben wurde: „Der Nerv des Nervmuskelpräparates männlicher Temporarien wurde in eine aus einem Paraffinblock ausgeschnittene Wanne gelegt, so daß nur ein ganz kleines Stück herausragte; in diese Wanne wurde die zu untersuchende Lösung gebracht, der Nerv von 5 zu 5 Minuten herausgenommen, abgetupft und auf eine Elektrode gelegt, die mit der Sekundärspule eines Schlittenapparates in Verbindung stand. Immer wurde der Nerv zunächst 30 Minuten in Ringerlösung gelassen und seine Erregbarkeit alle 5 Minuten geprüft, nachdem wir uns überzeugt hatten, daß die Erregbarkeit des Nerven in Ringerlösung in 3 Stunden dauernden Versuchen immer dieselbe blieb, während sie in 0.6 % Na Cl nach 40—50 Minuten abzunehmen begann. Die Substanzen waren auch sämtlich in Froschringer gelöst (0,6 % NaCl; 0,02 % $CaCl_2$, 0,02 % KCl; 0,01 % $NaHCO_3$ %). Wir prüften auch die Einwirkung der einzelnen Substanzen immer 30 Minuten lang und suchten die Grenzkonzentration auf, bei der eine Erregbarkeitssteigerung bezw. -herabsetzung auftrat; jedes Präparat wurde nur zur Prüfung einer Konzentration verwendet; wenn eine Veränderung auftrat, wurde die Reversibilität derselben in Ringerlösung geprüft; der Muskel war während der Dauer eines Versuches in mit Ringer angefeuchtetes Filtrierpapier gehüllt, ohne von diesem berührt zu werden."

Die Rollenabstände für die an der Muskelzuckung eben erkennbare Erregung eines unvergifteten Nerven schwankten bis zu 2 cm. Wir verwendeten die Mittelwerte aus sechs Messungen in Ringerlösung und sechs Messungen in den zu untersuchenden Lösungen und sprechen von Erregbarkeitssteigerung bezw. -herabsetzung, wenn die Differenz beider Mittelwerte größer als eins ist. Die Zeit unserer Versuche fiel in die Monate August bis Oktober.

Wir gingen bei den ersten Untersuchungen so vor, daß wir den Nerven zunächst eine halbe Stunde in Ringerlösung untersuchten und ihn dann in Lösungen brachten, in denen ein oder zwei Salze fehlten; daraus ergaben sich folgende sechs Lösungen, die sich von der physiologischen bloß dadurch unterschieden, daß das *Ionenaequilibrium* im Sinne J. Loebs gestört war.

Lösung I = 0,6 % Nacl + 0,02 % Kcl
„ II = 0,6 % Nacl + 0,02 % $Cacl_2$
„ III = 0,6 % Nacl + 0,01 % $NaHco_3$
„ IV = 0,6 % Nacl + 0,02 % Kcl + 0,02 % $Cacl_2$
„ V = 0,6 % Nacl + 0,02 % Kcl + 0,01 % $NaHco_3$
„ VI = 0,6 % Nacl + 0,02 % $Cacl_2$ + 0,01 % $CaHco_3$
Ringer = 0,6 % Nacl + 0,02 % $Cacl_2$ + 0,02 % Kcl + 0,01 % $NaHco_3$

Ueber diese Untersuchungen orientieren uns die folgende Tabellen 1 und 2. In diesen und den folgenden Tabellen, die Zusammenfassungen der Versuchsprotokolle darstellen, sind immer zwei Parallelversuche hintereinander angeführt; Versuche, in denen stärkere Schwankungen auftraten, wurden verworfen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß ein *Kaliumüberschuß die Erregbarkeit der Nerven wesentlich steigert, Calciumüberschuß sie herabsetzt, wo beide Ionen fehlen oder in normalem Verhältnis gemischt sind, ist die Erregbarkeit unverändert.*

Tabelle 2 enthält einige Nebenbefunde, die kurz besprochen seien: Es sind hier Versuche zusammengestellt, in denen der Nerv in doppelt isotonischer Ringerlösung vorbehandelt war; es zeigt sich dabei, daß die Hypertonie der K-wirkung entgegenarbeitet, die Ca-wirkung wird dadurch nicht beeinflusst, ebensowenig die Wirkung des Bikarbonates.

Der in diesen Versuchen beobachtete Antagonismus von K und Ca hat an sich nichts Auffallendes; wir finden ihn bei sehr vielen biologischen Vorgängen.

Tabelle 1.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Sistierung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Lösung	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in der anderen isot. Salzlösung	E. od. L.	Bemerkungen
I. 0.6 % Nacl + 0,02 % Kcl	46 46 46,5 46,5 46,3 46.5	47,5 48,0 50 50,5 51 51,5	E	in Ringer reversibel
	45 45,5 45 45 45 45	46 47 49 49,5 49,5 50,5	E	„ „ „
II. 0,6 % Nacl + 0,02 % $Cacl_2$	48,5 48 47,5 48 48 48	47 46 45 44,5 44,5 44	L	in Ringer reversibel
	45,5 45 45,5 45 45,5 45,5	45 44 43 42,5 41,5 41	L	„ „ „
III. 0,6 % Nacl + 0,01 % $NaHco_3$	47 46,5 46,5 46,5 46.5 46,5	46,5 46,5 47 46,5 47 47	o	—
	48 47,5 47,5 47,5 47,5 47	46.5 47 47,5 47,5 47,5 47,5	o	—
IV. 0,6 % Nacl + 0,02 % Kcl + 0,02 % $Cacl_2$	45 45,5 45,5 45,5 45 45	44,5 45,5 45,5 45 45 44,5	o	—
	46,5 45,5 46,5 46,5 46 45,5	45,5 45,5 46 46 45,5 45	o	—
V. 0,6 % Cacl + 0,01 % $NaHco_3$ + 0,02 % Kcl	46 46 46 46 45.5 45.5	47 48,5 48,5 49,5 50,5 50,5	E	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel
	48 48 48,5 48 48,5 48,5	50 50,5 50,5 50,5 51,0 51,5	E	„ „
VI. 0,6 % Nacl + 0.01 % $NaHco_3$ + 0,02 % $Cacl_2$	46 45 45 45 45 44	44 43 42 41,5 42 42	L	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel
	46 46 45,5 46 46 46	45 44,5 44 43,5 43,5 43,5	L	„ „

Tabelle 2.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit

1 × isoton. Salzlösung	Konzentration	Rollenabstand in Ringer dopp. iso.	Rollenabstand in anderen Salzlösungen	E. od. L	Bemerkungen
Lösg. I { Nacl / Kcl	0,6 % / 0,02 %	41 41'5 42 41 42 41,5 / 36,5 37 37,5 36,5 36,5 37,5	41,5 42 41 42 41,5 42 / 37 38 38,5 38 37 36,5	o / „	— / —
Lösg. II { Nacl / $Gacl_2$	0,6 % / 0,02 %	40,5 40,5 41,5 41,0 41,5 41,5 / 36 36 37 36,5 37 37	42 41 41 41,5 40 39,5 / 37 36,5 36 36 36 34	L / „	in Ringer reversibel
Lösg. III { Nacl / $NaHco_3$	0,6 % / 0,01 %	36,5 36,5 37,5 37,5 37 37 / 43 42 42 43 43 42	38 38,5 41 42 40 37,5 / 43 43,5 44,5 44,5 42 41,5	o / „	— / —
Lösg. IV { Nacl / Kcl / $Cacl_2$	0,6 % / 0,02 % / 0,02 %	41 41,5 41,5 42 41,5 41 / 40 39,5 40 40 39,5 39,5	42 41,5 41 41 41 40,5 / 40 40 39 40 39 39	o / „	—
Lösg. V { Nacl / $NaHco_3$ / Kcl	0,6 % / 0,01 % / 0.02 %	40 41 41 41 40,5 40 / 32,5 32 32 33 32,5 33	40 41,5 41,5 42,5 42 41,5 / 33 33,5 33,5 35,5 35 33,5	E / „	vorübergehend
Lösg. VI { Kacl / $NaHco_3$ / $Cacl_2$	0,6 % / 0,01 % / 0,02 %	38 38,5 38,5 37,5 37,5 37,5 / 34,5 35 35 35,5 34,5 35,5	38 36,5 36 36 36 35,5 / 36 35,5 34,5 34,5 33,5 33,5	L / „	in Ringer in 5 Min. nicht reversibel

Seit den Untersuchungen von Ringer aus dem Jahre 1882 wissen wir, daß einfache Salzlösungen auf tierische Gewebe schädigend wirken, daß diese schädigenden Wirkungen aber durch Kombinationen von Salzen aufgehoben werden können. Auf eine sichere Basis gestellt wurden unsere Auffassungen über die physiologischen Elektrolytwirkungen durch die Untersuchungen von J. Loeb an den befruchteten Eiern von Fundulus heteroclytus, in denen er nachweisen konnte, daß reine Kochsalzlösungen für diesen Fisch giftig sind, daß diese Giftwirkung aber durch Salze mit mehrwertigen Kationen aufgehoben werden (Mg, Ca, Sr, Ba. Ni, Co, Mn, Zn, Pb, UO_2); unter diesen spielt das Calcium eine besondere Rolle. Die Untersuchungen von Loeb gingen von einer zufälligen Beobachtung von Biedermann aus, der sah, daß curarisierte Muskeln in reiner Kochsalzlösung zucken.

Weitere Untersuchungen über diese Fragen liegen in großer Zahl vor: erwähnt seien die Untersuchungen von Lillie an den Larven von Arenikola, deren Cilien durch Kochsalzlösungen verflüssigt werden, nicht aber wenn man dem Kochsalz noch Spuren von Calcium oder anderen mehrwertigen Ionen (Mg Ba. Ca. Sr Mn. Fe. Co. Ni. Cd. Pb Zn, Cu, UO_2) zufügt.

Höber hat denselben Antagonismus beim Skelettmuskel des Frosches beobachtet. Die Kalivergiftung desselben läßt sich hier insbesondere durch Calcium, aber auch durch andere mehrwertige Ionen (Ni. Co. Mn. Ca. Mg. Sr. Ba.) gut aufheben. Einen weiteren Antagonismus zwischen Kochsalz und mehrwertigen Kationen beobachtete Gellhorn an den Spermatozoen von Fröschen (Ca. Sr. Ba. Mg. Co. Pb. Fe.)

Bei den oben geschilderten Vorgängen handelt es sich um einen *Antagonismus zwischen ein- und mehrwertigen Ionen*. Dieser Antagonismus wurde noch an vielen Lebensäußerungen tierischer und pflanzlicher Organismen studiert: Erwähnt seien die Haemolyse, die Leukozytose, die Muskelarbeit, die Embryoentwicklung und die Keimung. Für die normale Funktion der verschiedenen Organe ist somit das Zusammenwirken verschiedenartiger Ionen in bestimmten Verhältnissen notwendig.

Der uns interessierende Antagonismus K; Ca ist ein Spezialfall dieses allgemeinen Antagonismus ein- und mehrwertiger Ionen; er wurde auch an vielen biologischen Vorgängen beobachtet

und bestätigt gefunden. Besonders bekannt ist die antagonistische Wirkung dieser beiden Ionen auf den Herzschlag; und zwar wirkt K nach Kolm und Pick fördernd auf das Sinusgebiet und hemmend auf den Ventrikel, Ca bewirkt das Gegenteil.

Am ganzen Magendarmtraktus ruft eine künstliche Erhöhung des Kaliumgehaltes Tonussteigerung und lebhafte Kontraktionen hervor, während Erhöhung des Calciumspiegels gerade umgekehrt zur Erschlaffung und Sistierung der spontanen Kontraktionen führt (S. G. Zondek, Tezner und Turolt). Die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blase und der Gefässe ist im Prinzip die gleiche.

Ein sehr geeignetes Versuchsmaterial zum Nachweis des Antagonismus Kalium-Calcium ist auch der Uterus von Meerschweinchen (Spiro). Kleine Dosen Kaliumchlorid steigern den Tonus, ganz große senken etwas, darauf folgendes Calciumchlorid steigert. Überschüssiges Calciumchlorid senkt, nach Calciumchlorid wirken auch große Dosen Kaliumchlorid immer steigernd.

Sehr deutlich tritt der Antagonismus von Kalium und Calcium auch beim quergestreiften Muskel in Erscheinung. Legt man einen Froschsartorius in eine calciumfreie Ringerlösung, so verfällt der Muskel bald in fibrilläres Zucken, das durch Zusatz der notwendigen Calciummengen sofort wieder beseitigt werden kann. Das Muskelflimmern kann wie durch Entfernung von Calcium auch durch Erhöhung des Natrium- und Kaliumgehaltes herbeigeführt werden.

Hamburger und Brinckmann konnten in Durchströmungsversuchen an der Froschniere feststellen, daß die Durchlässigkeit der Nieren für Glukose abhängig war von dem Verhältnis, in welchem sich Kalium und Calcium in der Durchströmungsflüssigkeit befand. Bei einem bestimmten Mengenverhältnis dieser Ionen war die Niere selbst für starke Glykosekonzentrationen vollkommen undurchlässig. R. Hamburger konnte neuerdings zeigen, daß auch die bei der Durchströmung der Froschgefäße (Läwen-Trendlenburg'sche Methode) gewöhnlich auftretenden Oedeme gleichfalls auf Störungen des Kalium- Calcium-Verhältnisses zurückzuführen sind. Auffallend ist, daß selbst ganz geringfügige Abweichungen hier schon von großer Bedeutung sein können.

Ein Beispiel ganz anderer Art stellt das phagocytäre Verhalten der weißen Blutkörperchen dar. Aber auch hier wirken Kalium und Calcium in entgegengesetzter Weise. Ersteres hemmt, letzteres dagegen fördert die Phagocytose (Hamburger und Hekma).

Auch die Gewebsatmung hängt von dem Verhältnis dieser Ionen ab: nach Warburg steigt der Sauerstoffkonsum von Seeigeleiern beträchtlich, wenn das Calcium fehlt. In ähnlicher Weise ist die Co_2 Produktion von Bac. subtilis nach Brooks und von Aspergillus niger nach Gustafson von dem Verhältnis Na: Ca oder K: Ca abhängig.

Meine oben erwähnten Versuche haben ergeben, daß dieser Antagonismus auch für die Erregbarkeit des peripheren Nerven gilt.

Dieser Antagonismus hat also eine allgemeine Bedeutung, wir finden bei den verschiedensten Vorgängen, daß sie durch K und Ca entgegengesetzt beeinflußt werden, so daß bei einem bestimmten Konzentrationsverhältnis beider Ionen die „normale" Wirkung resultiert. Man wird darum annehmen dürfen, daß es sich um Wirkungen handelt, die für das Protoplasma überhaupt charakteristisch sind. Es hat auch nicht an Bestrebungen gefehlt, ihn auf primitive physikalisch-chemische Grundlagen zurückzuführen.

Spiro hat nachgewiesen, daß Calciumchlorid auf Aminosäuren löslichkeitserhöhend, Kaliumchlorid aussalzend wirkt, überdies ist Calcium imstande den Säuregrad von Amonosäuren zu erhöhen, während Kalium eher alkalisierend wirkt. Mond hat ebenfalls beobachtet, daß Calciumchlorid die Reaktion einer Eiweißlösung ins saure, Kaliumchlorid ins alkalische verschiebt. Handovsky hat darauf hingewiesen, daß Calciumchlorid die Existenz von hydrophilem Cholesterin in der Blutflüssigkeit begünstigt, Kaliumchlorid nicht. Das sind natürlich nur Anfänge zu Vorstellungen über diese komplizierten Vorgänge.

Eine *biologische* Analyse dieses Ionenantagonismus wird sich mit folgenden Problemen auseinander zu setzen habe:

1. Ist dieser Antagonismus vollkommen reversibel? Wenn nicht, dann wird man schließen dürfen, daß das eine oder andere Ion oder beide nachhaltige Veränderungen in der Struktur der betreffenden Zelle veranlassen.

2. Stimmen die Wirkungen des K und des Ca mit bestimmten physiologischen Vorgängen überein, so daß man etwa sagen kann, das K entspricht dem einen Vorgang, etwa einer Erregung, das Ca einem andern, etwa einer Lähmung?

Ad 1.): Es wurde oft erwähnt, — und besonders Spiro hat darauf hingewiesen — daß dieser Antagonismus quantitativ keineswegs für alle Organe gleich ist: so ist es nach Locke gleichgültig, ob man das Säugetierherz mit einer Lösung durchspült, in der sich Calcium zu Kalium wie 0,24 zu 0,42 verhält, oder ob das Verhältnis zwischen beiden 0,2 zu 0,2 beträgt: für Uterus, Darm und Froschherz trifft dies jedoch nicht zu; besonders sei in diesem Zusammenhang auch erwähnt, daß das Verhältnis Kalium zu Calcium für den Frosch im Sommer 0,3, im Winter 2,6 beträgt: für den Meerschweinchen- und Rattenuterus fand Spiro als beste Verhältniszahl für Kalium zu Calcium 2,6: in der Literatur werden allerdings auch Flüssigkeiten mit anderem Verhältnis K : Ca angegeben.

Auch die folgenden Versuche von Spiro sind in dem Zusammenhange zu erwähnen: gibt man dem Froschherzen zuerst Kalium und dann Calcium, so hebt letzteres die durch ersteres erzeugte Wirkung auf; man erhält fast genau die ursprüngliche Kurve wieder, es besteht Gleichgewicht der beiden Ionen. Gibt man aber dieselben Dosen der beiden Ionen in umgekehrter Reihenfolge, d. h. zuerst Calcium und dann Kalium, dann überwiegt bei weitem die Kaliumwirkung, negative Ino- und Chronotropie.

Es besteht also keineswegs volle Reversibilität, wenigstens der Ca-wirkung, das Ca macht eine Veränderung dieser Zellen, wenn es im Ueberschuss vorhanden ist.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß auch die inotrope Wirkung von Calcium — Kalium je nach der Reaktion total verschieden ist. In saurer Lösung ist Calcium negativ und Kalium positiv inotrop, in alkalischer Lösung ist es umgekehrt.

Ad 2.) Wenn wir uns jetzt der Frage zuwenden, ob sich eine durch K oder Ca hervorgerufene Veränderung des Protoplasmas immer auch physiologisch gleichsinnig äußert, etwa immer als Erregung oder immer als Lähmung, werden wir am besten an die Tatsache anknüpfen, daß bei allen autonom innervierten Or-

ganen das K einer parasympathischen, das Ca einer sympathischen Reizung entspricht, wie aus den oben zitierten Beispielen hervorgeht.

Diese Tatsache wurde in letzter Zeit vielfach experimentell gestützt und zwar 1. dadurch, daß man die Wirkung von K und Ca mit der direkten Reizung von Vagus und Sympathicus kombinierte und 2. dadurch, daß man untersuchte, ob die Wirkungen parasympathischer und sympathischer Gifte durch diese beiden Ionen gefördert, bezw. gehemmt werden.

Bei Ca-übergewicht z. B. wirkt der Vagus am Herzen nicht wie sonst hemmend, sondern erregend (F. Kraus). Am Herzen haben dies Burridge, dann Kolm und Pick und schließlich S. G. Zondeck, am Uterus Turolt zeigen können.

Pick und seine Mitarbeiter haben beobachtet, daß das Froschherz bei Calciummangel auf Vagusreizung stärker, auf Sympathikusreizung schwächer anspricht als in der Norm, bei Calciumüberschuß verhält es sich besonders starken Reizen gegenüber umgekehrt.

Hierher gehören auch Versuche von O. Loewi, daß völliger Ausschluß des Ca die Vaguswirkung auf das Herz aufhebt, während Herabsetzung des Ca-Gehaltes der durchspülenden Lösung nicht wie man danach erwarten könnte, eine Herabsetzung, sondern, was ja mit den oben besprochenen Versuchen übereinstimmt, eine Verstärkung der Vaguswirkung (O. Loewi) bedingt, nach Vorbehandlung mit einem Ca-überschuß antwortet das Herz auf die Vagusreizung nicht mit Verlangsamung, sondern — paradoxer Weise — mit Beschleunigung (Fr. Kraus). —

Besonders zahlreich sind in den letzten Jahren die Untersuchungen gewesen, die es sich zur Aufgabe machten, die Bedeutung der Verhältnisse der einzelnen Kationen für chemische Reize, also für die Einwirkung von Giften, zu studieren.

K verstärkt die Herzwirkung von Muskarin, Pilocarpin, Ca die von Adrenalin (Loewi).

Bei Anwesenheit von Calcium sieht man gar keine Adrenalinwirkung am Herzen, während umgekehrt bei Kalium-Abwesenheit das Adrenalin besonders stark positiv ino- und chronotrop wirkt.

Nach Turolt hemmt Adrenalin die Bewegungen des nichtgraviden Meerschweinchenuterus; wird der Ca-Gehalt der Nähr-

lösung aber gesteigert, so wirkt nun Adrenalin tonisierend. Gerade entgegengesetzt reagiert der nichtgravide Uterus des Menschen; er spricht an sich auf Adrenalin mit Tonusteigerung an, ist er aber mit Ca-Ueberschuß behandelt bringt Adrenalin ihn zur Erschlaffung.

Ca und K beeinflussen aber auch Giftwirkungen, die wir heute nicht als autonom nervöse auffassen. So verstärkt Ca. das an sich den Tonus des Herzmuskels verstärkt, auch die Strophantin- und Digitaliswirkung am Froschherzen (Loewi Handovsky): ja nach Loewi bedingt es sie sogar; es hebt ferner die tonusherabsetzende Wirkung des Cocains (Mayer) und des Kamphers (Handovsky) auf K, das den Tonus des Herzmuskels herabsetzt, verstärkt die Herzwirkung von arseniger Säure, Chinin, Chloralhydrat (Zondeck), von Cocain (Mayer).

Am Skelettmuskel der Kröte steigert das Ca die den Tonus erhöhende Pilocarpin- *und* Atropinwirkung (Loewi und Solti).

Calcium regt einen durch Narkotin vollkommen zur Ruhe gebrachten Uterus wieder zur Rhythmik und Tonus-Steigerung an. Ebenso kann am Froschherzen durch Calciumchlorid nach Diuretin starke systolische Erregung hervorgerufen werden, während umgekehrt die (Vagus)-Wirkung des Pituitrins (negative Inotropie) durch Calciumchlorid *aufgehoben wird.*

Es besteht nun einige Wahrscheinlichkeit, in das Wesen der physiologischen K- und Ca-Wirkung etwas tiefer einzudringen, wenn man untersucht, wie jedes dieser Ionen die Wirkung eines Giftes beeinflußt, das in verschiedenen, nicht weit auseinander liegenden Konzentrationen auf dasselbe Organ erregend *und* lähmend wirkt. Man weiß längst, daß lebende Gewebe auf verschiedene Konzentrationen desselben Giftes oft verschieden reagieren, kleine Dosen wirken meist erregend, große lähmend, man hat diese Erfahrungen wegen ihrer Häufigkeit sogar zu einem „Gesetz", dem Arndt-Sichultz'schen Gesetz zusammengefaßt. Handovsky und Zacharias haben nun beobachtet, daß besonders die Nerven im Sinne dieser Regel reagieren; alle von diesen Autoren untersuchten lähmenden Substanzen wirkten in kleinen Konzentrationen auf den Hüftnerv des Frosches erregend. Darum war gerade dieses Substrat für meine Fragestellung geeignet.

Wir wählten für diese Versuche das Urethan; die Versuche wurden nach der oben angegebenen Methode durchgeführt und sind in den folgenden Tabellen 3—7 zusammengefaßt.

Aus diesen Versuchen geht hervor:

1. Der Effekt der lähmenden und erregenden Urethanwirkung hängt nicht nur von der Konzentration, sondern auch vom Ionenmilieu ab; die Koffeinwirkung auf den Nerven (auch hier wurden die wirksamen Grenzkonzentrationen nach Handovsky und Zacharias verwendet) ist vom Ionenmilieu unabhängig. Die Wirkung des Urethans ist jedenfalls für den durch die verschiedenen Ionen bedingten Zustand des Nerven empfindlicher als die des Koffeins.

2. Die erregende Urethanwirkung wird durch K und Ca — was den physiologischen Effekt anlangt — anders beeinflußt als die lähmende.

3. K und Ca haben auf den Nerven einen größeren Einfluß als die Reaktion ($NaHCO_3$), denn in Lsg. IV verhält sich der Nerv genau so wie in Ringer (vgl. Tab. 7).

4. K, das an sich die Erregbarkeit des Nerven steigert, bewirkt, daß die lähmende Wirkung des Urethans erst bei einer höheren Konzentration eintritt als normal (Lsg. I, ev. V).

5. Ca, das an sich die Erregbarkeit des Nerven vermindert, also lähmend wirkt, bewirkt, daß die lähmende Wirkung des Urethans erst bei einer höheren Konzentration eintritt als normal, es wirkt also der lähmenden Wirkung des Urethans entgegen (Lsg. II, ev. II).

6. Auf die Wirkung des Carbonates wollen wir hier nicht näher eingehen; es wirkt erregbarkeitssteigernd (Lsg. III), dem K eher synergistisch, dem Ca eher antagonistisch (Lsg. V bezw. VI).

Für unsere Fragestellung interessiert uns besonders das Verhalten des Nerven in Lösung I und II (Punkt 4 und 5): zunächst ist es sehr auffallend, daß das Ca, das an sich lähmend wirkt, in Kombination mit dem gleichfalls lähmend wirkenden Urethan die Erregbarkeit steigert; wir glauben dies im Sinne der Anschauungen von Handovsky so erklären zu können, daß das Ca die Erregbarkeit des Nerven für elektrische und für chemische Reize herabsetzt: das letztere würde bedeuten, daß das Urethan wesentlich langsamer in die unter Ca-regime stehenden

Tabelle 3.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Gift + Lösung	Konzentration	Rollenabstand in Ringer						Rollenabstand in der Gift-Salzlösung						E. od. L.	Bemerkungen
Urethan + Ringer	1 : 35000	46,5	47	47	46,5	46,0	46,5	46,5	47,5	48	48	48,5	48,5	E	Nach weiteren 40 Min. 44,5
		48,5	49	49	49	49	49	49,5	50,5	51	51,5	51,5	51,5	"	nach weiteren 30 Min. 46
Urethan + Lösg. I (0,6 % Nacl, 0,02 % Kcl)	1 : 35000	46,5	46,5	46,5	46	46	45,5	46,5	47,5	48	48	48,5	48,5	E	in Ringer reversibel
		46,5	46,5	46,5	46	46	46,5	47,5	47,5	48	48	48,5	48,5	E	" " "
Urethan + Lösg. II (0,0 % Nacl, 0,02 % $CaCl_2$)	1 : 35000	48,5	49	48,5	48	49	48,5	48	48,5	48	48	48	48	o	—
		46,5	47	47	46	46	46	46	48	46,5	46,5	46,5	46	o	—
Urethan + Lösg. III (0,6 % Nacl, 0,01 % $NaHCO_3$)	1 : 35000	46	50	50	50	49	50	50	50	50,5	50,5	51,5	51,5	E	in Ringer reversibel
		42,5	43	43,5	42,5	43	43	43	43,5	44	45	45,5	45	"	" " "
Urethan + Lösg. IV (0,6 % Nacl, 0,02 % $CaCl_2$, 0,02 % Kcl)	1 : 35000	50,5	50	50,0	50,5	50,5	50,5	51,5	52,5	53	53	53,5	53	E	in Ringer reversibel
		48,5	48,5	47,5	48,5	47,5	48	48,5	49	49,5	50	50	50	"	" " "
Urethan + Lösg. V (0,6 % Nacl, 0,01 % $GaHCO_3$, 0,02 % Kcl)	1 : 35000	48,5	49	48	48,5	48,5	48,5	50,5	52	52	52,5	53,5	54	E	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel
		48,5	49,5	49	49	49	49	51	51,5	52	52,5	53,5	54	E	in Ringer in 10 Min. nicht reversibel.
Urethan + Lösg. VI (0,6 % Nacl, 0,01 % $NaNCO_3$, 0,02 % $CaCl_2$)	1 : 35000	46,5	46	46,5	46,5	46,5	47	47	46	47	46	46,5	46	o	—
		45	44	44,5	45	44	44	44	44	44	44	43,5	44	o	—

Tabelle 4.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Gift + Lösung	Konzentration	Rollenabstand in Ringer						Rollenabstand in der Gift- u. Salz-Lösung						E. od. L.	Bemerkungen
Urethan u. Ringer	1 : 25000	49	49	49,5	49,5	49.5	49	48	47,5	47	47,5	47	47	L	Nach weiteren 115
		45,5	45,5	45,5	46	46	46	45	44	43,5	43,5	43,5	43,5	„	Minuten 45,5
Urethan u. Lösg. I (0,6 % Nacl) (0,02 % Kcl)	1 : 25000	48	48	48	48,5	48,5	48,5	48,5	48,5	49	48,5	48,5	48,5	o	—
		47	46,5	46,5	47	47	47,5	47	47,5	47,5	47,5	47,5	47,5	o	—
Urethan u. Lösg. II (0,7 % Nacl) (0,02 % Cacl)	1 : 25000	45	46	45	45	45	45	45	45,5	46,5	47,5	48	47,5	E	in Ringer in 15 Min.
		42	42,3	43	42	42	42,5	43	43,5	43,5	44,5	44,5	44,5	„	nicht reversibel
Urethan u. Lösgn. III (0,6 % Nacl) (0,01 % $NaHCO_2$)	1 : 25000	46,5	46,5	46,5	46,5	47	46,5	47	47,5	47,5	46,5	46	45,5	E	vorübergehend
		45,5	45,5	45,5	46,5	46,5	46,5	46,5	47,5	47,5	46,5	46	45,5	„	„
Urethan u. (0,6 % Nacl) Lösgn. IV (0,02 % Kcl) (0,02 % $Cacl_2$)	1 : 25000	45,5	45 5	44,5	44,5	44,5	44,5	44,5	44	44	44	44	44	L	in Ringer 44,5
		43,5	43,5	43	43,5	43	,543	43	42,5	42,5	42,5	42,5	42,5	„	„ „ reversibel
Urethan u, (0,6 % Nacl) Lösgn. V (0,01 % $NaHCO_2$) (0,02 % Kcl)	1 : 25000	45	45	45	44,5	45	45,5	45	45,5	45,5	45,5	45,5	46	o	—
		43,5	43	43	43,5	44	43,5	43	44	44	44	41	44,5	o	—
Urethan u. (0,6 % Nacl) Lösgn. VI (0,01 % $NaHCO_3$) (0,02 % $Cacl_2$)	1 : 25000	46	45	45	45	45	45,5	45,5	45,5	46	46,5	47	47	E	in Ringer in 15 M. 46
		45,5	46	46	45	46	46	46	46	46,5	47	47	47	„	„ „ 46 (reversibel)

Tabelle 5.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Gift + Lösung	Konzentration	Rollenabstand in Ringer	Rollenabstand in der Gift- u. Salzlösung	E. od. L.	Bemerkungen
Urethan u. Ringer	1 : 20000	43,5 43,5 43 43,5 44 44 44 43,5 44 43,5 43,5 43,5	42 41 41 41 40,5 41 42,5 41,5 41 41 41 41	L „	nach weiteren 60 M. 39.5 —
Urethan u. Lösng. I (0,6 % Nacl) (0,02 % Kcl)	1 : 20000	45 45 45 44 45 45 41 41,5 41,5 42 42 41,5	44 44 43,5 43 43 43 41 40,5 40,5 40,5 40 40	L „	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel „ „
Urethan u, Lösng. II (0,6 % Nacl) (0,02 % $Cacl_2$	1 : 20000	35 35 35 36 35 35 36 37 36 36 37 37	35,5 36 37 37 37,5 38 37 38 39 39 39,5 39,5	E „	in Ringer reversibel „ „
Urethan u Lösng. III (0,6 % Nacl) (0,01 % $NaHCO_3$)	1 ; 20000	41 41 41,5 41 41,5 41,5 45 45 45 47,5 45,5 45	41,5 42,5 44 44,5 44 44 46 47,5 48,5 49 48,5 48,5	E „	in Ringer in 20 M. reversibel „ „ reversibel
Urethan u. 0,6 % Nacl Lösng. IV 0,02 % $Cacl_2$ 0,02 % Kcl	1 : 20000	44,5 44 44 44,5 44 43,5 45 45,5 44,5 44,5 44,5 45	42,5 41,5 41,5 42 41,5 41,5 43 41,5 41,5 41 41,5 41,5	L „	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel „ „
Urethan u. Lösng V 0,6 % Nacl 0,01 % $NaHCO_3$ 0,02 % Kcl	1 : 20000	42,5 42,5 43,5 42,5 43,5 42,5 43,5 43,5 44 43,5 44 44	42,5 41,5 41 41,5 41,5 41,5 44 43 42 42 42 41,5	L „	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel „ „
Urethan u. Lösng. VI 0,6 % Nacl 0,01 % $NaHCO_3$ 0,02 % $Cacl_2$	1 : 20000	44 45 45 44 44.5 44 40,5 40 40 41 40 41	43 42,5 42 42 42 42 39,5 38,5 38,5 38,5 39 38,5	L „	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel „ „

Tabelle 6.

Ablesung alle 5 Minuten; E = Steigerung, L = Lähmung der Erregbarkeit.

Gift + Lösung	Konzentration	Rollenabstand in Ringer						Rollenabstand in der Gift- u. Salzlösung						E. od. L.	Bemerkungen
Coffein u.	1 : 5000	41,5	40,5	40,5	40,5	41	41	41,5	42	42,5	43,5	44,5	45,5	E	in Ringer in 15 Min. nicht reversibel
(Ringer 2 × isot.)		42	42	41	41	41	42	42	43	43,5	45	46	47	E	" "
Coffein u.	1 : 5000	47	47	47	47	46,5	46,5	47	47,5	48	48,5	49	49,5	E	in Ringer in 15M. reversibel
Lösng. I (0,6 % Nacl; 0,02 % Kcl)		45	45,5	45	46	45	45,5	46,5	47,5	48	49	50	50	"	" " "
Coffein u.	1 : 5000	46	46	46,5	46	46,5	46,5	46	47	47	47,5	48	48	E	in Ringer reversibel
Lösng. II (0,6 % Nacl; 0,02 % $Cacl_2$)		47	47	46,5	47	46	46	46,5	47,5	47,5	58,0	48	48		" " "
Coffein u.	1 : 5000	47,5	47,5	47,5	47,5	47	47	48	48,5	50	50	50,5	51	E	in Ringer in 15M. reversibel
Lösng. III (0,6 % Nacl; 0,01 % $NaCHO_3$)		46,5	47	47	46,5	47,0	46,5	47,5	48,5	49	50	50	50	"	" " "
Coffein u.	1 : 5000	45,5	45,5	46,5	46	46	46	47	48	49	49,5	49,5	49,5	E	in Ringer in 15M. reversibel
Lösng. IV (0,6 % Nacl; 0,02 % Kcl; 0,02 % $Cacl_2$		45	44	44,5	44	45	44,5	45,5	46	47,5	48	48,5	48,5	E	" " "
Coffein u.	1 ; 5000	47	48	47	47	48	48	48	50	50,5	51	51	51	E	in Ringer in 5 Min. 50, in 15 Min. reversibel
Lösng V (0,6 % Nacl; 0,01 % $NaCHO_3$; 0,02 % Kcl		44	44,5	44	43,5	43,5	44	44	45	47	47	48	48,5	"	" "
Coffein u.	1 : 5000	48	48	47,5	48,0	47	47,5	50	50	51	51,5	51	51,5	E	in Ringer in 15M. reversibel
Lösng. VI (0,6 % Nacl; 0,01 % $NaCHO_3$; 0,02 % $Cacl_2$		46	46	46	47	47	46	48	48,5	49,5	49,5	50	50	E	" " "

Tabelle 7.

E = Steigerung, L = Herabsetzung der Erregbarkeit.

	Ringer	IV. $NaCl + KCl + CaCl_2$	I. $NaCl + KCl$	V. $NaCl + KCl + NaHCO_3$	III. $NaCl + NaHCO_3$	VI. $NaCl + CaCl_2 + NaHCO_3$	II. $NaCl + CaCl_2$
O	∅	∅	E	E	∅	L	L
Urethan 1 : 35000	E	E	E	E	E	∅	O
Urethan 1 : 25000	L	L	E	O	E	E	E
Urethan 1 : 20000	L	L	E?	L	E	L	E
Coffein 1 : 5000	E	E	L	E	E	E	E

Nervenzellen eindringt, sodaß viel größere Konzentrationen davon nötig sind, um im Nerven die für die Lähmung nötigen Konzentrationen zu erreichen. *Das Ca wirkt also abdichtend* auf den Nerven, dadurch wird die elektrische Erregung im Sinne Bernsteins und Höbers schlechter geleitet und das Urethan schlechter aufgenommen. Die Wirkung des K scheint anders zu sein; wäre sie der Ca-Wirkung entsprechend, würde sie also auch das Eindringen des Urethans erleichtern, dann müßte erwartet werden, daß die Lähmung schneller eintritt, was aber keineswegs der Fall ist. Wir glauben daher die K-Wirkung im Nerven in unseren Versuchen so deuten zu können, daß sie auf einem Wegfall des Ca beruht, der Nerv wird dann aufgelockert, die Leitung der elektrischen Erregung erleichtert, aber ein stärkeres Eindringen des Urethans kann nicht mehr stattfinden. *Es würde dann die physiologische Wirkung des K* darauf beruhen, daß es die abdichtende Ca-Wirkung abstumpft und im Nerven überdies das Niveau der normalen elektrischen Erregbarkeit bedingt.

Besteht diese Anschauung zurecht, dann müsste man konsequenter Weise die weitere Möglichkeit erörtern, daß durch den Wegfall des Ca K-Ionen im Nerven frei werden und daß erst durch die Wirkung des Urethans die normale Ionenzusammensetzung wieder hergestellt wird, die für den Eintritt der lähmenden Wirkung nach unseren Versuchen nötig zu sein scheint (Ringerlösung, Lsg. IV). Dann wäre weiter das eigenartige Phänomen, daß kleine Urethandosen erregend, größere lähmend wirken, durch eine Selbststeuerung der Ionen im Innern des Nerven erklärlich. Das ist freilich nur eine Hypothese; es liegen aber bereits eine Reihe Untersuchungen vor, die uns neben unsern eigenen gestatten, sie in den Bereich der Wahrscheinlichkeit zu ziehen. So haben Howell und Duke in der Durchströmungsflüssigkeit des Froschherzens nach Vagusreizung eine Vermehrung des K-Gehaltes bis 29% gesehen. Billigheimer hat beobachtet, daß nach subkutaner Injektion von einem Milligramm Adrenalin der Calciumgehalt im Blute des Menschen, allerdings erst einige Zeit nach der Injektion abnimmt. Dresel und Katz haben beschrieben, daß der Kaliumgehalt des menschlichen Blutes etwa eine halbe Stunde nach der subkutanen Injektion von einem

Milligramm Adrenalin oft herabgesetzt ist. In neuester Zeit haben schließlich Dresel und Wolheim beobachtet, daß der isolierte Meerschweinchendarm mehr Calcium aufnimmt, wenn er durch Adrenalin still gestellt ist, während die umspülende Flüssigkeit gleichzeitig an Calcium verarmt.

Wenn auch alle diese Untersuchungen noch der Nachprüfung bedürfen, glaube ich doch, sie als Stütze dafür anführen zu können, daß die verschiedene Wirkung kleiner und großer Konzentrationen desselben Giftes am gleichen Substrat mit einer durch die ersten Spuren des eindringenden Giftes bewirkten Ionenverschiebung zusammenhängen dürfte.

Schlußsätze.

1. Das Ca bewirkt am isolierten Hüftnerven des Frosches eine Verminderung der elektrischen Erregbarkeit, gleichzeitig auch eine Verminderung der Aufnahmefähigkeit für chemische Reize, sodaß es möglich ist, daß das an sich lähmende Ca in Kombination mit einem lähmenden Gift in lähmender Dosis die Erregbarkeit des Nerven steigert.

2. Ca-Mangel bewirkt eine gesteigerte Erregbarkeit des Nerven für elektrische Reize, ohne das Eindringen von Gift zu beeinflussen.

3. Die physiologische Wirkung des K beruht auf einer Abstumpfung der Ca-Wirkung, auf den Nerven wirkt es überdies im Sinne einer Erregbarkeitssteigerung für elektrische Reize.

LITERATUR.

Billigheimer: Klin. Woch. 1922. S. 257.

Brocks: Jl of gen. physiol. 2: 1919.

Dresel u. Katz: Klin. Woch. 1922: S. 1601.

Dresel u. Wolheim: Pflüg. Arch. 205: 1924.

Gellhorn: Pflüg. Arch. 193: 1922; 200: 1923.

Grützner: Pflüg. Arch. 53; 1893.

Gustavson: Jl of gen. physiol. 2: 1919.

Hamburger u. Brinkmann: Biochem. Zeitschr. 88; 1918.

Hamburger u. Hekma: Biochem. Zeitschr. 9; 1908.

Hamburger, R. J.: Biochem. Zeitschr. 129; 1922.

Handovsky: Arch. exp. Path. u. Pharm. 97.

Handovsky: Münchener med. Woch. 1924.

Handovsky u. Zacharias: Arch. exp. Path. u. Pharm. 100; 192.

Höber, R.: Pflüg. Arch. 166 (1917).

Höber, R.: Pflüg. Arch. 182: 1920

Howell u. Duke: zitiert nach Spiro, Antrittsvorlesung, Basel, 1. März 1921, S. 17.

Kolm u. Pick: Pflüg. Arch. f. d. ges. Phys. 184: 1920; 189: 1924.

Kraus, F.: Dtsch. med. Woch. 1920: S. 201.

Lillie, R.: Amer. Journ. of physiol 1901-1906.

Locke: Zentralbl. f Physiol. 14: 1900.

Loeb, J.: Am. Jl of physiol. 6: 1902.
Pflüg. Arch. 88: 1901.

Loeb, J. Jl biol. chem. 25; 377: 1916.

Loewi, O.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 70: 1912.

Loewi, O.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 82, 83.

Loewi, O.: Pflüg. Arch. 187; 1921.

Loewi u. Solti: Arch. exp. Path. u. Pharm. 97.

Mathews: Science 15, 1902 u. 17, 1903; Amer. Jl. physiol. 11, 1904.

Mayer, A.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1922.
Mond: Pflüg. Arch. 200; 1923.
Overton: Pflüg. Arch. 105; 1904.
Ringer, S.: Jl of physiol. 1882—1886.
Spiro: Verh. Ges. Deutscher Naturf. u. Ärzte. 1922, S. 272 ff.
Spiro: Schweiz.Med.Wochenschr. 1921 Nr. 20.
Tezner u. Turolt: Zeitschr. ges. exp. Med. 24; 1921.
Turolt: Arch. f. Gynaek. 115; 1922.
Warburg: Zeitschr. phys. Chem. 1908—1910.
Zondeck, S. G.: Bioch. Zeitschr. 121; 1921.
Zondeck, S. G.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 87.

Lebenslauf.

Unterzeichneter ist am 19. Januar 1899 als Sohn des Kaufmanns Chao-Kau-fan in Shanghai, China, geboren. Nach seiner genügenden Vorbildung besuchte er die Deutsche Medizinschule, jetzt Tung-chi Medizin-Hochschule in Shanghai. Am 1. Februar 1920 hat er die ärztliche Vorprüfung bestanden. Er kam danach nach Deutschland und besuchte dort die Universität zu Göttingen. Im April 1924 wurde er ausnahmsweise zur deutschen ärztlichen Staatsprüfung zugelassen und bestand sie am 24. Juli 1924.

Chao chi-fong.